

3/7/1

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

010270454

WPI Acc No: 1995-171709/199523

**Use of aroyl-benzothiophene cpds. - for inhibition of bone loss, opt.
with oestrogen cpds.**

Patent Assignee: LILLY & CO ELI (ELIL)

Inventor: BRYANT H U; GRESE T A

Number of Countries: 027 Number of Patents: 013

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
EP 651998	A1	19950510	EP 94307519	A	19941013	199523 B
NO 9403852	A	19950418	NO 943852	A	19941012	199524
AU 9475779	A	19950504	AU 9475779	A	19941012	199526
CZ 9402501	A3	19950517	CZ 942501	A	19941010	199528
CA 2117854	A	19950416	CA 2117854	A	19941011	199529
JP 7188012	A	19950725	JP 94245164	A	19941011	199538
US 5441964	A	19950815	US 93137878	A	19931015	199538
ZA 9407933	A	19960626	ZA 947933	A	19941011	199631
CN 1105853	A	19950802	CN 94117131	A	19941012	199730
AU 678849	B	19970612	AU 9475779	A	19941012	199732
HU 72446	T	19960429	HU 942963	A	19941013	199742
NZ 264649	A	19990629	NZ 264649	A	19941010	199931
PH 31315	A	19980706	PH 49160	A	19941011	200254

Priority Applications (No Type Date): US 93137878 A 19931015

Cited Patents: 06Jnl.Ref; EP 584952; EP 617030

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
-----------	------	--------	----------	--------------

EP 651998	A1	E 18	A61K-031/445	
-----------	----	------	--------------	--

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL
PT SE

NO 9403852	A	A61K-031/38	
AU 9475779	A	A61K-031/40	
CZ 9402501	A3	A61K-031/38	
CA 2117854	A	A61K-031/54	
JP 7188012	A	15 A61K-031/40	
US 5441964	A	11 A61K-031/445	
ZA 9407933	A	37 A61K-000/00	
CN 1105853	A	A61K-031/40	
AU 678849	B	A61K-031/40	Previous Publ. patent AU 9475779
HU 72446	T	A61K-031/38	
NZ 264649	A	A61K-031/38	
PH 31315	A	A61K-031/445	

Abstract (Basic): EP 651998 A

Use of 3-aroyl-thiophene cpds. of formula (I) and their salts and solvates, in prepn. of medicaments for in inhibiting bone loss, is new: R = H, OH, OT, H₂NCOO, THNCOO, etc.; R₁ = halo, T, 1-7C alkyl (substd. by T), opt. substd. 3-7C cycloalkyl or opt. substd. 3-7C alkenyl; R₂ = O or CH₂; R₃ = CH₂ or CH₂CH₂; R₄ = C(O), CH₂, or a bond; R₅ = amino, nitrilo (opt. substd. by 1-2 T), or an N-heterocyclic ring (which opt. contains a second hetero atom, selected from N, O and S, in the ring); T = 1-6C alkyl.

USE - (I) may be used to treat cond
e.g., osteoporosis, osteoarthritis, ost

ATTORNEY DOCKET NUMBER:11592-006-999

SERIAL NUMBER: 10/088,664

REFERENCE: B06

BEST AVAILABLE COPY

3/7/1

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

010270454

WPI Acc No: 1995-171709/199523

**Use of aroyl-benzothiophene cpds. - for inhibition of bone loss, opt.
with oestrogen cpds.**

Patent Assignee: LILLY & CO ELI (ELIL)

Inventor: BRYANT H U; GRESE T A

Number of Countries: 027 Number of Patents: 013

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week	
EP 651998	A1	19950510	EP 94307519	A	19941013	199523	B
NO 9403852	A	19950418	NO 943852	A	19941012	199524	
AU 9475779	A	19950504	AU 9475779	A	19941012	199526	
CZ 9402501	A3	19950517	CZ 942501	A	19941010	199528	
CA 2117854	A	19950416	CA 2117854	A	19941011	199529	
JP 7188012	A	19950725	JP 94245164	A	19941011	199538	
US 5441964	A	19950815	US 93137878	A	19931015	199538	
ZA 9407933	A	19960626	ZA 947933	A	19941011	199631	
CN 1105853	A	19950802	CN 94117131	A	19941012	199730	
AU 678849	B	19970612	AU 9475779	A	19941012	199732	
HU 72446	T	19960429	HU 942963	A	19941013	199742	
NZ 264649	A	19990629	NZ 264649	A	19941010	199931	
PH 31315	A	19980706	PH 49160	A	19941011	200254	

Priority Applications (No Type Date): US 93137878 A 19931015

Cited Patents: 06Jnl.Ref; EP 584952; EP 617030

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
-----------	------	-----	----	----------	--------------

EP 651998	A1	E	18	A61K-031/445	
-----------	----	---	----	--------------	--

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL
PT SE

NO 9403852	A		A61K-031/38	
AU 9475779	A		A61K-031/40	
CZ 9402501	A3		A61K-031/38	
CA 2117854	A		A61K-031/54	
JP 7188012	A	15	A61K-031/40	
US 5441964	A	11	A61K-031/445	
ZA 9407933	A	37	A61K-000/00	
CN 1105853	A		A61K-031/40	
AU 678849	B		A61K-031/40	Previous Publ. patent AU 9475779
HU 72446	T		A61K-031/38	
NZ 264649	A		A61K-031/38	
PH 31315	A		A61K-031/445	

Abstract (Basic): EP 651998 A

Use of 3-aroyl-thiophene cpds. of formula (I) and their salts and solvates, in prepn. of medicaments for in inhibiting bone loss, is new: R = H, OH, OT, H2NCOO, THNCOO, etc.; R1 = halo, T, 1-7C alkyl (substd. by T), opt. substd. 3-7C cycloalkyl or opt. substd. 3-7C alkenyl; R2 = O or CH2; R3 = CH2 or CH2CH2; R4 = C(O), CH2, or a bond; R5 = amino, nitrilo (opt. substd. by 1-2 T), or an N-heterocyclic ring (which opt. contains a second hetero atom, selected from N, O and S, in the ring); T = 1-6C alkyl.

USE - (I) may be used to treat conditions involving bone loss, e.g., osteoporosis, osteoarthritis, osteomalacia, osteomalisteresis,

Paget's disease.

Dwg.0/0

Abstract (Equivalent): US 5441964 A

Bone loss inhibition comprises admin. substd. benzothiophenes of formula (I), salts or solvates. In the formula, R is H, OH, 1-6C alkoxy, -O-C(O)-Ra where Ra is H, 1-6C alkyl opt. substd. by NH₂, halo, CO, 1-6C alkoxy carbonyl, 1-7C alkanoyloxy, carbamoyl or aryl; or Ra is 1-6C alkenyl opt. substd. by aryl; or R is -O-SO₂-Rb with Rb is 1-6C alkyl or aryl opt. substd. with 1-6C alkyl; or R is -O-C(O)Rc-O-(1-6C)alkyl with Rc is bond or 1-6C alkanediyl; R1 is halo, 1-6C alkyl, 1-7C alkyl substd. with 1-6C alkyl, opt. substd. 3-7C-cycloalkyl or -cycloalkenyl; R2 is O or CH₂; R3 is CH₂ or (CH₂)₂; R4 is CO, CH₂ or bond; R5 is NH₂, nitrilo opt. substd. with 1 or 2 1-6C alkyl or N-heterocyclic ring opt. with addn. N.O or S heteroatom.

Specifically claimed cpds. include (6-hydroxy-2-cyclohexyl benzo(b)thien-3-yl) (4-(2(1-pyrrolidinyl) ethoxy)phenyl)methanone.

USE - Treatment of bone loss in estrogen-deficient females and post-menopausal females. Dosage is e.g. 0.1-1000 (200-600) mg.

(Dwg.0/0)

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): A61K-000/00; A61K-031/38; A61K-031/40; A61K-031/445; A61K-031/54

International Patent Class (Additional): A61K-031/435; A61K-031/47; A61K-031/495; A61K-031/535; A61K-031/55; C07D-333/56; C07D-333/62; C07D-409/10

[Home](#) | [Products & Service](#) | [Information Desk](#) | [Site Map](#) | [Related Links](#) | [Contact Us](#)

Title: Methods for inhibiting bone loss			
Application Number:	94117131	Application Date:	1994.10.12
Publication Number:	1105853	Publication Date:	1995.08.02
Approval Pub. Date:		Granted Pub. Date:	
International Classification:	A61K 31/40 A61K 31/445 A61K 31/38 C07D409/10		
Applicant(s) Name:	Eli Lilly and Company		
Address:			
Inventor(s) Name:	Henry Uhlman Bryant		
Attorney & Agent:	GUAN LIXIN JIANG JIANCHE		
Abstract			
No abstract			



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94117131.0

[51]Int.Cl⁶

A61K 31/40

[43]公开日 1995年8月2日

[22]申请日 94.10.12

[30]优先权

[32]93.10.15[33]US[31]137,878

[71]申请人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

[72]发明人 H·U·布赖恩特

T·A·格里斯

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 姜建成

A61K 31/445 A61K 31/38

C07D409/10 C07D333/56

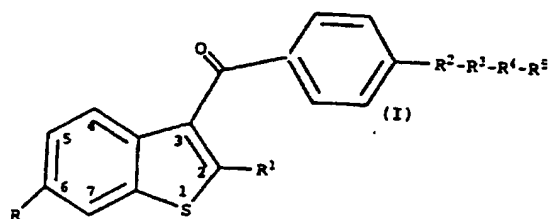
说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 抑制骨损失的方法

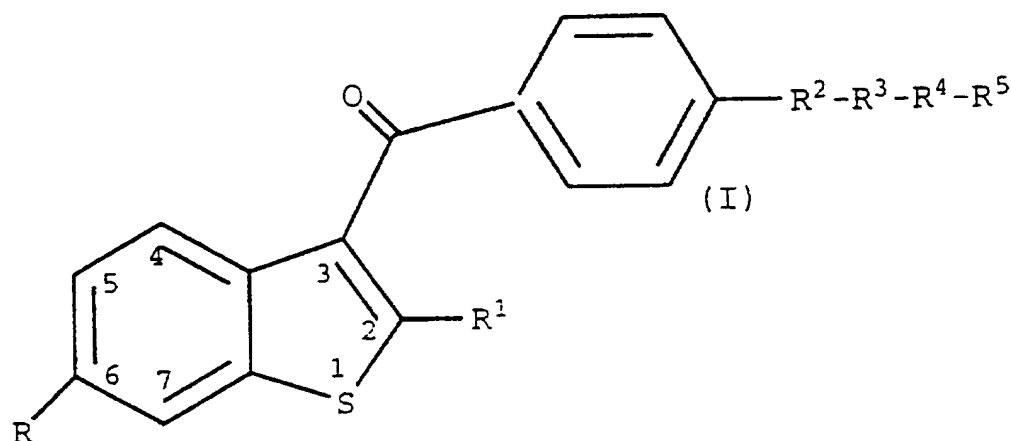
[57]摘要

一种抑制骨损失的方法, 包括对需要治疗的患者服用有效数量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物



(BJ)第 1456 号

1. 一种适用于抑制骨损失的药物制剂, 该包括作为一活性成分的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物



其中 R 是氢; 羟基; $C_1 - C_6$ 烷氧基、化学式为 $-O-C(O)-R^a$ 代表的基团, 其中 R^a 是氢或是可任意被氨基、卤素、羰基、 $C_1 - C_6$ 烷氧羰基、 $C_1 - C_7$ 烷基酰氧基、氨基甲酰基和/或芳基取代的 $C_1 - C_6$ 烷基; 或者 R^a 是可任意被芳基取代的 $C_1 - C_6$ 链烯基; 或 R^a 是 $C_3 - C_7$ 环烷基; 或者 R^a 是可任意被羟基、 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基和/或卤素取代的芳基; 或者 R^a 是 $-O-$ 芳基, 其中该芳基可任意地被羟基 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基以及/或卤素取代,

或者 R 是化学式为 $-O-SO_2-R^b$ 的基团, 其中 R^b 可以是 $C_1 - C_6$ 烷基或是可任意被 $C_1 - C_6$ 烷基取代的芳基;

或者 R 是氨基甲酰氧基, 其中的氮可以被 $C_1 - C_6$ 烷基取代一次或两次;

或者R是化学式为 $-O-C(O)R^c-O-(C_1-C_6\text{烷基})$ 的基团，其中 R^c 是一个键或是 C_1-C_6 链烷二基；

R^1 是卤素、 C_1-C_6 烷基、被 C_1-C_6 烷基取代的 C_1-C_7 烷基、取代的或未取代的 C_3-C_7 环烷基，或是取代的或未取代的 C_3-C_7 的环烯基；

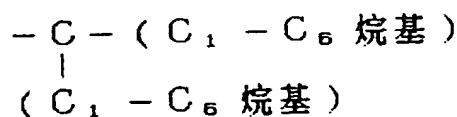
R^2 是O或 CH_2 ；

R^3 是 CH_2 或 $(CH_2)_2$ ；

R^4 是 $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C- \end{array}$ ， CH_2 或是一个键；

R^5 是氨基、可任意被 C_1-C_6 烷基取代一次或两次的次氨基；或者是一个N-杂环，环上可以任意地有选自N、O或S的另一个杂原子。

2. 根据权利要求1一种药物制剂，其中 R^1 是化学式如下的基团：



或者是有3-8个碳原子并可被 C_1-C_6 烷基或羟基取代的环烷基。

3. 根据权利要求1一种药物制剂，其中所述的化合物是(6-羟基-2-环己基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基]甲酮，(6-羟基-2-环己基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]甲酮，(6-羟基-2-环庚基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基]甲酮，(6-羟基-2-环庚基苯并[b]噻

吩-3-基)[4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]甲酮,
(6-羟基-2-异丙基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[2-
(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基]甲酮,(6-羟基-2-异丙基苯
并[b]噻吩-3-基)[4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]
甲酮。

4. 根据权利要求1一种药物制剂,其中所述的化合物是(6-羟基-
2-环己基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[3-(1-吡咯烷基)
丙基]苯基]甲酮,(6-羟基-2-环己基苯并[b]噻吩-3-
基)[4-[3-(1-哌啶基)丙基]苯基]甲酮,或(6-羟基
-2-环己基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[2-(1-吡咯烷
基羰基)乙基]苯基]甲酮。

5. 根据权利要求1一种药物制剂,其中所述的化合物是(6-甲氧基
-2-环己基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[2-(1-哌啶基)
乙氧基]苯基]甲酮或(6-乙酰氧基-2-环己基苯并[b]噻吩
-3-基)[4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]甲酮。

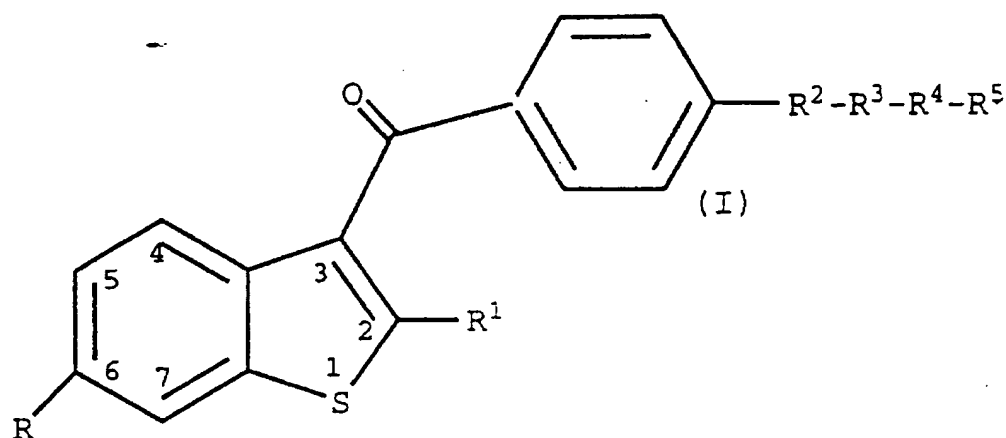
抑制骨损失的方法

骨损失的机制还不完全清楚，但从实际效果看来，这种病症起因于新的健康骨的形成与老骨的再吸收之间的不平衡，其结果是骨组织的净损失。这种骨损失包括骨骼中矿物质含量和蛋白质基质组分的减少，结果导致骨折率（主要是股骨和前臂及脊椎骨）增高。这些骨折又造成总发病率增加、身高和活动能力显著下降，以及在很多情形下由于并发症引起的死亡率上升。

骨损失发生的对象范围很广，包括绝经后的妇女，作过子宫切除术的病人，正在或已经长期服用皮质类固醇的患者，患库欣综合症的病人，以及生殖腺发育不全的病人。在骨折、骨不连合、缺损、假体植入等情形，还需要局部地修补或置换骨骼。另外，在全身性骨骼疾病（例如骨质疏松、骨关节炎、佩吉特病、骨软化、骨质缺乏、多发性骨髓瘤及其它形式的癌症等）的情形也有这种需要。

本发明提供了抑制骨损失的方法。

本发明提供了抑制骨损失的方法，其中包括使需要治疗的人服用有效数量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物



式 I 中的 R 是氢；羟基； $C_1 - C_6$ 烷氧基、化学式为 $-O-C(O)-R^a$ 代表的基团，其中 R^a 是氢或是可任意被氨基、卤素、羰基、 $C_1 - C_6$ 烷氧羰基、 $C_1 - C_7$ 烷基酰氧基、氨基酰基和 / 或芳基取代的 $C_1 - C_6$ 烷基；或者 R^a 是可任意被芳基取代的 $C_1 - C_6$ 链烯基；或者 R^a 是 $C_3 - C_7$ 环烷基；或者 R^a 是可任意被羟基、 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基和 / 或卤素取代的芳基；或者 R^a 是 $-O-$ 芳基，其中芳基可任意地被羟基 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基以及 / 或卤素取代，

或者 R 是化学式为 $-O-SO_2-R^b$ 的基团，其中 R^b 可以是 $C_1 - C_6$ 烷基或是可任意被 $C_1 - C_6$ 烷基取代的芳基；

或者 R 是氨基甲酰氧基，其中的氮可以被 $C_1 - C_6$ 烷基取代一次或两次；

或者 R 是化学式为 $-O-C(O)R^c-O-(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$ 的基团，其中 R^c 是一个键或是 $C_1 - C_6$ 链烷二基；

R^1 是卤素、 $C_1 - C_6$ 烷基、被 $C_1 - C_6$ 烷基取代的 $C_1 - C_7$ 烷基、取代的或未取代的 $C_3 - C_7$ 环烷基，或是取代或未取代

的 $C_3 - C_7$ 的环烯基；

R^2 是 O 或 CH_2 ；

R^3 是 CH_2 或 $(CH_2)_2$ ；

R^4 是 $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C- \end{array}$, CH_2 或是一个键；

R^5 是氨基、可任意被 $C_1 - C_6$ 烷基取代一次或两次的次氨基；或是一个 N -杂环，环上可以任意地有选自 N 、 O 或 S 的另一个杂原子。

在说明式 I 化合物时使用的一般化学术语具有其通常的含义。例如，“烷基”一词本身或是作为另一取代基的一部分时，意味着一个有所述数目碳原子的直链或支链烷基，例如甲基、乙基、丙基和异丙基，以及所指示的更高级的同系物和异构体。

术语“烷氧基”意味着通过氧原子连结的有所述数目碳原子的烷基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基和己氧基，还包括支链结构，例如异丙氧基和异丁氧基。

“ $C_1 - C_7$ 烷酰氧基”一词是指基团 $-O-C(O)-R^a$ ，其中 R^a 是氢或 $C_1 - C_6$ 烷基，包括甲酰氧基、乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、戊酰氧基、己酰氧基等，还包括支链异构体，例如 2, 2-二甲基丙酰氧基和 3, 3-二甲基丁酰氧基。

当 R 是化学式为 $-O-C(O)-R^c-O-(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$ 的基团时，它包括例如甲氧基羧基、乙氧基羧基、丙氧基羧基、丁氧基羧基、甲氧基乙酰氧基、甲氧基丙酰氧基、甲氧基丁酰氧基、甲氧基戊酰氧基、甲氧基己酰氧基、乙氧基乙酰氧基、乙氧基丙酰氧基、乙氧基丁酰氧基、乙氧基戊酰氧基、乙氧基己酰氧基、丙氧基乙

酰氧基、丙氧基丙酰氧基、丙氧基丁酰氧基等。

芳基包括诸如苯基、萘基、噻吩基或呋喃基等基团，对于每种基团，可以是未取代的或是被羟基、卤素、 $C_1 - C_3$ 烷基或 $C_1 - C_3$ 烷氧基单取代。

“卤素”一词是指氯、氟、溴或碘。

当 R^a 是一个 N-杂环、环中可任意含有选自 N、O 或 S 的另一杂原子时，它包括吡咯烷基、哌啶基、六亚甲基亚氨基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、3-甲基吡咯烷基、3-甲基哌啶基、4-羟基哌啶基、4-甲基哌嗪基、4-乙基哌嗪基、2,3-二氢吡啶基和 1,2,3,4-四氢异喹啉基。一般地说，含氮原子的杂环基是一个 5-6 元环。

取代的 $C_3 - C_7$ 环烷基和取代的 $C_3 - C_7$ 环烯基是被 $C_1 - C_6$ 烷基、羟基、 $-O-C(O)R^a$ 以及 / 或一个桥氧基取代的基团，其中 R^a 的定义同前。其实例为 3-甲基环戊基、3-羟基环戊基、2-甲基环己基、3-甲基环己基、4-甲基环己基、4-乙酰氧基环己基、4-苯甲酰氧基环己基、4-氧代环己基和 2-甲基环庚基。

本发明提供的上述式 I 化合物的具体实例包括以下化合物：

(6-羟基-2-环戊基苯并 [b] 噻吩-3-基) [4-[2-[1-4-甲基哌嗪基)]乙氧基]苯基]甲酮，

(6-羟基-2-环己基苯并 [b] 噻吩-3-基) [4-[2-[1-(3-甲基吡咯烷基)]乙氧基]苯基]甲酮，

(6-羟基-2-环己基苯并 [b] 噻吩-3-基) [4-[2-(N-硫代吗啉基)乙氧基]苯基]甲酮，

(6-甲基磺酰氧基-2-环己基苯并 [b] 噻吩-3-基)

[4 - [2 - (1 - 哌啶基) 乙氧基] 苯基] 甲酮，

(6 - 羟基 - 2 - 环庚基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 - [2 - (N - 吗啉基) 乙氧基] 苯基] 甲酮，

(6 - 羟基 - 2 - 环辛基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 - [2 - (1 - 哌啶基) 乙氧基] 苯基] 甲酮，

(6 - 羟基 - 2 - 环十二烷基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 - [2 - (1 - 吡咯烷基) 乙氧基] 苯基] 甲酮，

[6 - 羟基 - 2 - (2 - 甲基环己基) 苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [2 - (二甲基氨基) 乙氧基] 苯基] 甲酮，

[6 - 羟基 - 2 - (4 - 羟基环己基) 苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [2 - (1 - 吡咯烷基) 乙氧基] 苯基] 甲酮，

[6 - 羟基 - 2 - (4 - 羟基环己基) 苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [2 - (1 - 高哌啶基) 乙氧基] 苯基] 甲酮，

(6 - 羟基 - 2 - 异丙基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 - [2 - (二乙基乙氧基) 乙氧基] 苯基] 甲酮，

(6 - 羟基 - 2 - 异丙基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 - [2 - (1 - 高哌啶基) 乙氧基] 苯基] 甲酮，

(6 - 羟基 - 2 - 仲丁基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 - [2 - (1 - 哌啶基) 乙氧基] 苯基] 甲酮，

(6 - 羟基 - 2 - 环己基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 - [3 - (二甲基氨基) 丙氧基] 苯基] 甲酮，

[6 - 羟基 - 2 - (3 - 甲基环己基) 苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [3 - (1 - 哌啶基) 丙氧基] 苯基] 甲酮，

(6 - 羟基 - 2 - 异丙基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 - [3

- (1-哌啶基)丙氧基]苯基]甲酮,

(6-羟基-2-环己基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[2

- (二乙基氨基甲酰基)乙基]苯基]甲酮,

[6-羟基-2-(3-甲基环己基)苯并[b]噻吩-3-基]

[4-[2-(1-哌啶基羰基)乙基]苯基]甲酮,

(6-羟基-2-异丙基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[2

- (1-哌啶基羰基)乙基]苯基]甲酮,

(6-羟基-2-环己基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[3

- (1-高哌啶基)丙基]苯基]甲酮,

(6-羟基-2-环己基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[3

- (N-吗啉基)丙基]苯基]甲酮,

(6-羟基-2-异丙基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[3

- (1-吡咯烷基)丙基]苯基]甲酮,

(6-羟基-2-环戊基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[3

- (1-吡咯烷基羰基)丙基]苯基]甲酮,

[6-羟基-2-(2-甲基环己基)苯并[b]噻吩-3-基]

[4-[3-(1-哌啶基羰基)丙基]苯基]甲酮,

(6-羟基-2-环戊基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[4

- (1-哌啶基)丁基]甲酮, 和

(6-羟基-2-异丙基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[4

- (1-吡咯烷基)丁基]苯基]甲酮。

本发明发现了式 I 化合物可用于抑制骨损失。本发明提供的治疗方法的实践是对需要抑制骨损失的人施用对抑制骨损失有效的一定剂量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。本发明的方法包

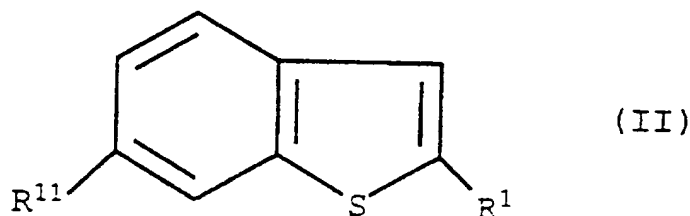
括药物治疗以及/或在适当时候的预防方法。通常将化合物与常用的赋形剂、稀释剂或载体一起配制并压制成片，或是配制成酞剂或溶液以便于口服。或者通过肌肉或静脉途径给药。这些化合物可以用经皮透入的方式给药。

本方法还包括服用式 I 化合物和雌激素，可以分别服用或一起服用。这里所用的雌激素一词是指其活性谱与通常认为是 17β -雌二醇的天然活性分子相似的任何化合物。这类化合物的实例包括雌三醇、雌酮、乙炔雌二醇、马雌激素（从天然来源分离出来的一种结合雌激素的商品制剂，Ayerst 公司产品）及类似物质。

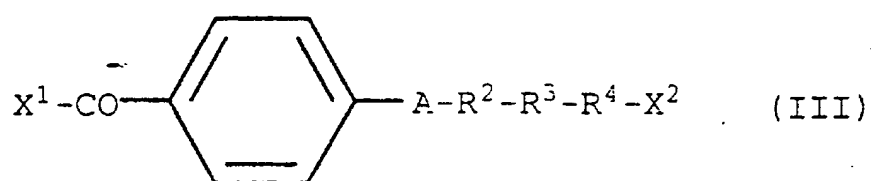
本发明方法中使用的所有化合物均可根据既定的或类似的方法制得，例如在美国专利 4,133,814、4,418,068 和 4,380,635 中提到的方法，上述专利均在本文中引用作为参考。可能需要对上述方法进行修改以适应特定取代基的反应官能度。这种修改对于本领域的技术人员是显而易见的，容易由他们确定。

根据本发明，上述的式 I 化合物或其盐可以通过以下方式制备：

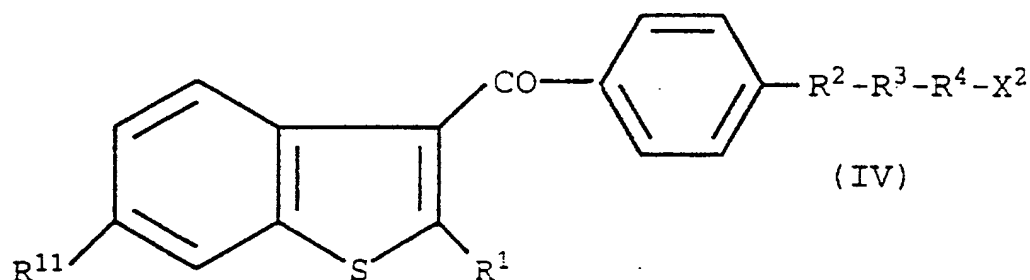
(a) 使式 II 化合物与式 III 化合物反应，然后将这样得到的式 IV 化合物与基团 R^5 反应，



其中 R^{11} 是氢原子或低级烷基， R^1 的定义同上，

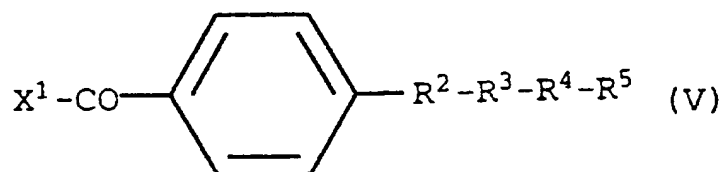


其中 X^1 和 X^2 各为卤原子, R^2 、 R^3 和 R^4 的定义同上,



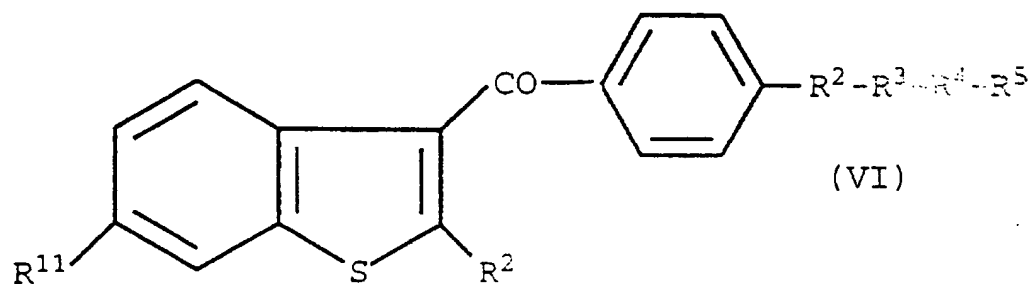
其中 R^{11} 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 X^2 定义同上; 或者

(b) 使上述的式 II 化合物与式 V 化合物反应,



然后,

(c) 根据需要, 将这样得到的式 VI 化合物中的环 R^{11} 转化成氮



基甲酰氧基，它是未取代的或是已被羟基、酰氧基或N，N-二低级烷基取代，然后根据需要这样得到的化合物转化成盐。

上述方法(a)中的第一步是使上述的式II化合物与式III化合物反应。

此反应可以根据本身已知的弗瑞德-克莱福特酰化反应进行。具体地说，可以在惰性有机溶剂中(例如在二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿或其它的这类卤代烃；苯、氯苯或其它的这类芳烃；石油醚、己烷或其它的这类烷烃；或是硝基苯、硝基甲烷或其它的这类硝基烃中)和在催化剂(例如氯化铝、溴化铝、氯化锌、三氟化硼、四氯化钛、氯化锡或其它的这类路易斯酸)存在下进行。反应温度一般是从约室温到反应混合物的回流温度，优选的温度范围是从室温到100℃。

关于上述式III化合物对式II化合物的相对用量，每摩尔式II化合物宜使用至少1摩尔、最好是1.1到5摩尔的式III化合物。

关于催化剂的用量，每摩尔式II化合物通常应使用至少1摩尔、最好是约1.5到10摩尔的催化剂。

此反应产生上述的式IV化合物，该化合物随后与胺(R^5)反应。

式IV化合物与胺(R^5)之间的反应通常可以在不加溶剂下或者在惰性溶剂(例如乙醚、四氢呋喃、二噁烷或其它的这类醚；二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺或其它的这类酰胺；苯、甲苯或其它的这类芳烃；或是二甲基亚砷)中进行。该反应温度通常在室温和反应混合物的回流温度之间。优选的温度范围为35℃到反应混合物的回流温度。

关于胺(R^5)对上述式IV化合物的相对用量，每摩尔式IV化合物使用1摩尔、优选1.5至10摩尔的胺(R^5)。当反应在不加溶剂的情形下进行，可以使用过量的胺(R^5)，它同时起溶剂的

作用。

上述反应最好是在脱氧剂（例如吡啶、三乙胺或其它这类有机碱，或是碳酸钙、碳酸钠或其它这类无机碱）存在下进行，但是胺常常过量使用，它同时起脱氧剂的作用。

根据上述方法（b），式II化合物与式V化合物反应。

此反应可以按照对于上述方法（a）中式II化合物和式III化合物之间的反应所述的同样方式进行。

这就生成了一种化合物，其中在作为本发明对象的式I化合物中的R是氢原子或低级烷基，也就是说，生成了上述的式VI化合物，该化合物可以根据需要转化成以上的式I化合物，其中R是一个氨基甲酰氧基，它可以是未取代的，或是已被羟基、酰氧基或N，N-二低级烷基取代。

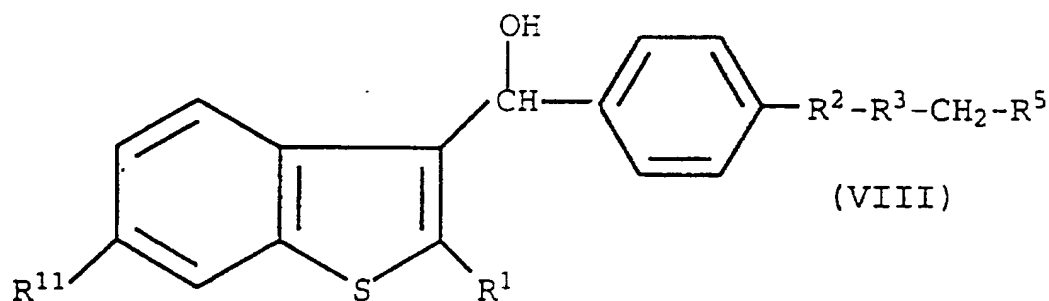
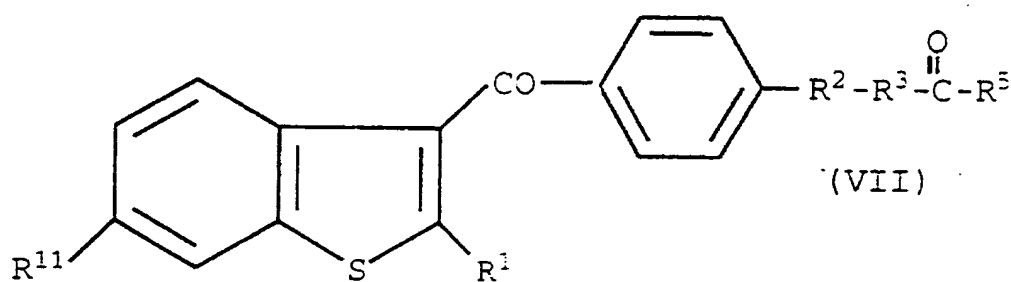
将上述的其中的R¹¹为低级烷基的式VI化合物进行脱烷基化反应，可以转化成其中的R是羟基的式I化合物。

这种脱烷基化反应通常可以在惰性溶剂（例如二氯甲烷、氯仿或其它这类卤代烃；或者苯、甲苯或其它这类芳烃）中于乙硫醇、二甲基硫醚或其它这类硫化合物以及氯化铝、三氟化硼或其它这类路易斯酸存在下进行，反应期间加热，优选温度为反应混合物的回流温度。

将其中的R为羟基的上述式I化合物按照已知方法与酰基卤在吡啶中反应使式I化合物酰化，容易转化成其中的R为酰氧基的式I化合物。

将其中的R为羟基的上述式I化合物与取代的或未取代的氨基甲酰氯在吡啶中反应，可以容易地转化成其中的R是未取代的或是被N，N-二低级烷基取代的氨基甲酰基的式I化合物。

在以上的本发明式 I 化合物中，其中的 R^4 是 $-CH_2-$ 的那种化合物也可以用另一种方法制得，在该方法中将以下的式 VII 化合物用氢化铝锂在四氢呋喃、二噁烷或其它这类溶剂中于加热回流下处理，进行还原。所得到的式 VIII 化合物可以容易地用三氧化铬在吡啶中处理，进行氧化。



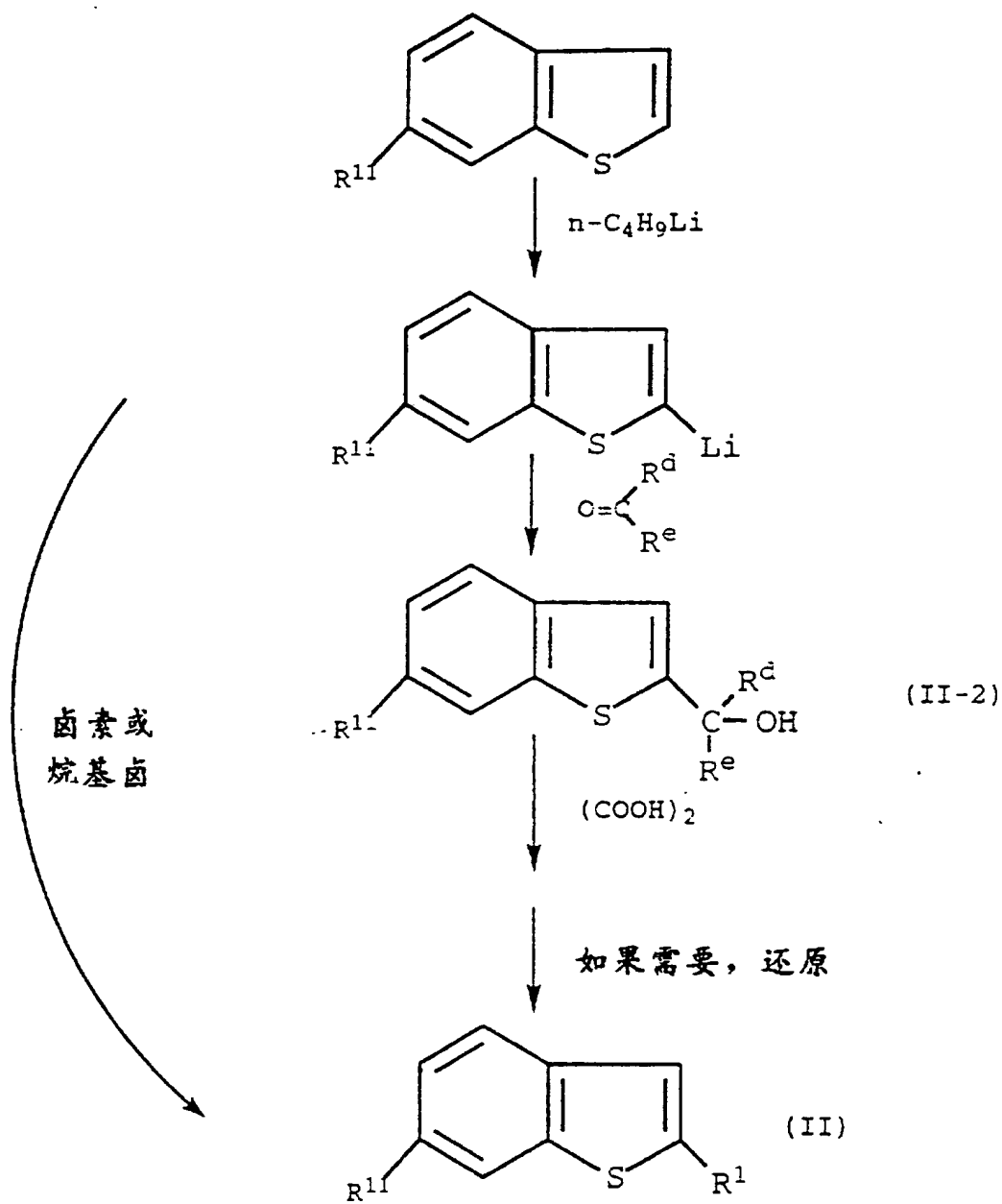
当上述的本发明式 I 化合物中的 R^1 是被羟基取代的环烷基或环烯基时，它可以通过其中的 R^1 是被桥氧基取代的环烷基或环烯基的式 I 化合物用硼氢化钠或其它这类复合金属氢化物在四氢呋喃或其它这类溶剂中还原得到。

其中的 R^1 是被酰氧基取代的环烷基或环烯基的式 I 化合物，可以由其中的 R^1 是被羟基取代的环烯基的式 I 化合物按照已知方法酰化来制备。在此反应中，当式 I 化合物中的 R 是羟基时， R 也同时被

酰化并转化成酰氧基。

作为本发明化合物原料的上述式 II 化合物，可以按照以下的反应式 I 来合成。

反应式 I



在以上反应式中， R^a 和 R^e 各为低级烷基，或者与它们所键合的碳原子一起构成一个环烷基，该环烷基可以被一个桥氧基或一个低级烷基取代。 R^{11} 的定义同上。

其中的 R^a 是被羟基或酰氧基取代的环烷基或环烯基的式II化合物，可以按照对式I化合物中 R^1 的转化所述的同样方式，通过将其中的 R^1 是被桥氧基取代的环烷基或环烯基的化合物转化而制得。

本发明方法中使用的化合物与各式各样的有机和无机酸及碱形成药学上可接受的酸及碱的加成盐，其中包括在药物化学上经常使用的生理上可接受的盐。这些盐也属于本发明的一部分。用来形成这类盐的典型的无机酸包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、硫酸、磷酸、连二磷酸等。由有机酸衍生得到的盐也可以用，这些酸的实例有脂族的单羧酸和二羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸和羟基链烷双酸、芳香酸、脂族和芳族磺酸等。这类药学上可接受的盐包括例如乙酸盐、苯基乙酸盐、三氟乙酸盐、丙烯酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、氯代苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、邻乙酰氧基苯甲酸盐、萘-2-苯甲酸盐、溴化物、异丁酸盐、苯基丁酸盐、 β -羟基丁酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,4-二酸盐、癸酸盐、辛酸盐、氯化物、肉桂酸盐、柠檬酸盐、甲酸盐、富马酸盐、乙醇酸盐、庚酸盐、马尿酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、羟基马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、异烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、邻苯二甲酸盐、对苯二甲酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、丙炔酸盐、丙酸盐、苯基丙酸盐、水杨酸盐、癸二酸盐、丁二酸盐、辛二酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、焦硫酸盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磺酸盐、苯

磺酸盐、对溴苯基磺酸盐、氯苯磺酸盐、乙基磺酸盐、2-羟乙基磺酸盐、甲磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、对甲苯磺酸盐、二甲苯磺酸盐、酒石酸盐等。

此外，某些式(I)化合物可以与水或有机溶剂(例如乙醇)形成溶剂化物。这些溶剂化物也被考虑用于本发明的方法中。

药学上可接受的酸加成盐通常由式I化合物与等摩尔或过量的酸反应形成。该反应物通常在一种互溶剂(例如乙醚或苯)中结合。该盐通常在约1小时到10天内从溶剂中沉淀出来，可以用过滤方法分离，或是用常规方法除掉溶剂。

用来形成盐的碱通常包括氢氧化铵和碱金属及碱土金属的氢氧化物、碳酸盐和碳酸氢盐，以及脂族和芳族胺、脂族二胺和羟基烷基胺。在制备加成盐方面特别适用的碱包括氢氧化铵、碳酸钾、碳酸氢钠、氢氧化钙、甲胺、二乙胺、乙二胺、环己胺和乙醇胺。

药学上可接受的盐通常比它们从中衍生的化合物有更高的溶解度，因此常常更适合于象液体或乳液之类的制剂。

药学制剂可以用工艺中已知的方法制备。例如，该化合物可以单独地或与雌激素组合，与常用的赋形剂、稀释剂或载体一起配制，形成片剂、胶囊、悬浮液、粉剂等。适合这类制剂的赋形剂、稀释剂和载体的实例包括以下物质：填料和增量剂，例如淀粉、糖、甘露糖醇和硅酸衍生物；粘合剂，例如羧甲基纤维素和其它的纤维素衍生物，藻酸盐，明胶和聚乙烯吡咯烷酮；增湿剂，例如甘油；崩解剂，例如琼脂、碳酸钙和碳酸氢钠；延缓溶解的试剂，例如石蜡；加速再吸收剂，例如季铵化合物；表面活性剂，例如十六烷醇、甘油单硬脂酸酯；吸附载体，例如高岭土和膨润土；以及润滑剂，例如滑石粉、硬脂酸

钙和镁、固体聚乙二醇等。

本发明化合物也可以单独地或与雌激素一起配制成酞剂或溶液以便于口服，或是作成适合非肠道给药（例如肌内、皮下或静脉给药）的溶液。另外，这些化合物单独地或与雌激素一起都很适合于配制成延缓释放的剂量形式和类似形式。可以这样构成制剂，使其只在或优选在肠道的特定部分释放出活性组分，很可能是在一段时间内。涂层、被膜和保护性基质可以由例如聚合物或蜡制备。

根据本发明，为抑制骨损失所需的式 I 化合物的具体剂量将取决于病症的严重程度、给药的途径以及由主治医师决定的有关因素。一般来说，可接受的有效日剂量是从约 0.1 到约 1000mg，更常用的是从约 200 至约 600mg。这样的剂量将以每日 1 - 3 次对需要治疗的患者给药，或者根据有效抑制骨损失的需要增加给药次数。一般说来，可接受和有效的雌激素日剂量是从约 0.01 到约 4.0 mg，更常用的是从约 0.1 到约 2.0 mg。这样的剂量按照每日 1 到约 3 次对需要治疗的患者给药，或是根据需要增加给药次数。

式 I 化合物通常最好是以酸加成盐的形式给药，就象在服用带碱性基团（例如哌啶环）的药物时的习惯作法一样。对于老年病人（例如绝经后的妇女），这种化合物最好是口服。为此提供了以下的口服剂量形式。

配方

在以下配方中，“活性组分”是指式 I 的化合物。

配方 1：明胶胶囊

用以下组分制备硬明胶胶囊：

组 分	量 (mg / 每只胶囊)
活性组分	0.1 - 1000
淀粉, NF	0 - 650
淀粉, 可流动的粉末	0 - 650
硅氧烷流体, 350厘沱	0 - 15

将各组分掺混, 通过 45 目美国筛, 装入硬明胶胶囊中。

将各组分掺混并压制成片。或者是, 每片中含 0.1 - 1000mg 活性组分的片剂制备如下:

配方 2 : 片剂

组 分	量 (mg / 片)
活性组分	0.1 - 1000
淀粉	45
微晶纤维素	35
聚乙烯吡咯烷酮 (10% 水溶液)	4
羧甲基纤维素钠	4.5
硬脂酸镁	0.5
滑石粉	1

将活性组分、淀粉和纤维素通过 45 目美国筛并充分混合。将聚乙烯吡咯烷酮溶液与所形成的粉末混合，然后通过 14 目美国筛。将这样制得的颗粒在 50° - 60℃ 干燥，通过 18 目美国筛。然后向颗粒中加入事先通过 60 号美国筛的羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁和滑石粉，混合后在压片剂上压制成片。

每 5 ml 剂量中含 0.1 - 1000mg 药物的悬浮液制备如下：

配方 3：悬浮液

组 分	量 (mg / 5 ml)
活性组分	0.1 - 1000mg
羧甲基纤维素钠	50mg
糖浆	1.25mg
苯甲酸溶液	0.10ml
香料	适 量
着色剂	适 量
加纯水至	5ml

使药物通过 45 目美国筛并与羧甲基纤维素钠和糖浆混合以形成均匀的浆体。将苯甲酸溶液、香料和着色剂用一些水稀释后加入并搅拌之。然后加入足量的水至所要求的体积。

以下的非限制性试验实施例说明了本发明的方法。

试验步骤

在这些研究中使用 6 月龄的雌性 Sprague Dawley 鼠 (体重 275 -

350g; Harlan Sprague Dawley, Indianapolis, IN)。由卖主进行卵巢切除术(或假的外科手术以供对照)。手术后的次日输运这些动物,养在悬挂的金属丝笼子里。室温保持 $22.2 \pm 1.7^{\circ}\text{C}$,最低相对湿度为40%。室内的光照周期为12小时亮和12小时暗,在早晨6点开始光照。动物可无限制地接近食物(Teklad 食物, TD89222, 0.5%钙、0.4磷; Madison, WI)和水。在开始实验措施之前,允许动物适应这些条件一天。

按上述制备该试验化合物并配制成在20% β -环糊精(CDX)中的悬浮液。使用20% CDX作为对照介质,将17 β -乙炔雌二醇(得自Sigma 化学公司; St. Louis, MO)溶在20% CDX中,作用这些研究的内标物。

在卵巢切除术的第三天开始服用该试验化合物。接连35天每日经口管饲20%CDX, 135495(0.1到10 mg/g)或17 β -乙炔雌二醇(100 $\mu\text{g/kg}$)。在末次给药后的晚上,动物被禁食。次晨用甲苯噻嗪和盐酸氯胺酮(分别为6.7和6.7 mg/kg)的混合物将动物麻醉,用心脏穿刺法得到3 ml血液样品。然后用二氧化碳将动物窒息,记录体重和子宫重量。由每只动物上除掉左股骨,洗净并冷冻以供随后的X射线鉴定用。

用一台Norland NXR-1200 X射线仪(电压47 KV, 衬度4.5)照射股骨的末端。数字化的X射线图象直接传送到Macintosh计算机站,采用Ultimage 软件程序进行X射线扫描的图象分析。测定在所考虑的接近生长面的标准区域内像素的总数目,得到定量结果,灰度范围从0到60。

实验的各组由6到8只鼠构成。用单向方差分析法(ANOVA)将

对照的与治疗的鼠的数据作比较。

总之，本发明化合物在此鉴定中显示出肯定的抑制骨损失的作用。

实施例 1

将 1 ml 吡咯烷加到 30 mg 的 (6-甲氧基-2-环戊基苯并 [b] 噻吩-3-基) [4-(2-氯乙氧基) 苯基] 甲酮中，将此混合物加热回流 1 小时。在减压下将该混合物浓缩，蒸走吡咯烷，然后用薄层色谱法 (TLC) 纯化 (展开溶剂为氯仿：甲醇 = 19 : 1)，得到 28 mg 的 (6-甲氧基-2-环戊基苯并 [b] 噻吩-3-基) [4-[2-(1-吡咯烷基) 乙氧基] 苯基] 甲酮。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3, δ): 0.94-2.47 (12H, m), 2.55-2.79 (4H, m), 2.94 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.41 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.19 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 6.69-7.87 (7H, m).

$\text{MS}(\text{m/z})$: 449 (M^+), 84.

下列化合物可以用实施例 1 中的同样方法合成：

(6-甲氧基-2-环戊基苯并 [b] 噻吩-3-基) [4-[2-(1-高哌啶基)] 乙氧基] 苯基] 甲酮，

(6-甲氧基-2-环戊基苯并 [b] 噻吩-3-基) [4-[2-[1-3-甲基哌啶基)] 乙氧基] 苯基] 甲酮，

(6-甲氧基-2-环己基苯并 [b] 噻吩-3-基) [4-[2-[1-(4-甲基哌啶基)] 乙氧基] 苯基] 甲酮，

(6-甲氧基-2-环己基苯并 [b] 噻吩-3-基) [4-[2-[2-(1,2,3,4-四氢异喹啉基)] 乙氧基] 苯基] 甲酮，

(6-甲氧基-2-环己基苯并 [b] 噻吩-3-基) [4-

[2 - [1 - (4 - 羟基哌啶基)] 乙氧基] 苯基] 甲酮,
 (6 - 甲氧基 - 2 - 环己基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 -
 [2 - (二乙基氨基) 乙氧基] 苯基] 甲酮,
 (6 - 甲氧基 - 2 - 环庚基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 -
 [2 - (1 - 吡咯烷基) 乙氧基] 苯基] 甲酮,
 (6 - 甲氧基 - 2 - 环庚基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 -
 [2 - (1 - 高哌啶基) 乙氧基] 苯基] 甲酮,
 (6 - 甲氧基 - 2 - 环庚基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 -
 [2 - [1 - (3 - 甲基哌啶基)] 乙氧基] 苯基] 甲酮,
 (6 - 甲氧基 - 2 - (2 - 甲基环己基) 苯并 [b] 噻吩 - 3 -
 基] [4 - [2 - (1 - 吡咯烷基) 乙氧基] 苯基] 甲酮,
 [6 - 甲氧基 - 2 - (2 - 甲基环己基) 苯并 [b] 噻吩 - 3 -
 基] [4 - [2 - (1 - 哌啶基) 乙氧基] 苯基] 甲酮,
 [6 - 甲氧基 - 2 - (2 - 甲基环己基) 苯并 [b] 噻吩 - 3 -
 基] [4 - [2 - (1 - 高哌啶基) 乙氧基] 苯基] 甲酮,
 [6 - 甲氧基 - 2 - (3 - 甲基环己基) 苯并 [b] 噻吩 - 3 -
 基] [4 - [2 - (1 - 吡咯烷基) 乙氧基] 苯基] 甲酮,
 [6 - 甲氧基 - 2 - (3 - 甲基环己基) 苯并 [b] 噻吩 - 3 -
 基] [4 - [2 - (1 - 哌啶基) 乙氧基] 苯基] 甲酮,
 [6 - 甲氧基 - 2 - (3 - 甲基环己基) 苯并 [b] 噻吩 - 3 -
 基] [4 - [2 - (1 - 高哌啶基) 乙氧基] 苯基] 甲酮,
 [6 - 甲氧基 - 2 - (3 - 甲基环己基) 苯并 [b] 噻吩 - 3 -
 基] [4 - [2 - [1 - (3 - 甲基哌啶基)] 乙氧基] 苯基] 甲酮,
 [6 - 甲氧基 - 2 - 环戊基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 -

[3 - (1 - 哌啶基) 丙氧基] 苯基] 甲酮,

(6 - 甲氧基 - 2 - 环己基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 -

[3 - (二乙基氨基) 丙氧基] 苯基] 甲酮,

(6 - 甲氧基 - 2 - 环己基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 -

[3 - (1 - 吡咯烷基) 丙氧基] 苯基] 甲酮,

(6 - 甲氧基 - 2 - 环己基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 -

[3 - (1 - 哌啶基) 丙氧基] 苯基] 甲酮,

(6 - 甲氧基 - 2 - 环己基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 -

[3 - (1 - 高哌啶基) 丙氧基] 苯基] 甲酮,

(6 - 甲氧基 - 2 - 环己基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 -

[3 - [1 - (3 - 甲基哌啶基)] 丙氧基] 苯基] 甲酮,

(6 - 甲氧基 - 2 - 环己基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 -

[3 - [1 - (4 - 甲基哌啶基)] 丙氧基] 苯基] 甲酮,

(6 - 甲氧基 - 2 - 环己基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 -

[3 - [2 - (1, 2, 3, 4 - 四氢异喹啉基)] 丙氧基] 苯基] 甲酮,

(6 - 甲氧基 - 2 - 环庚基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 -

[3 - (1 - 吡咯烷基) 丙氧基] 苯基] 甲酮,

(6 - 甲氧基 - 2 - 环庚基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 -

[3 - (1 - 哌啶基) 丙氧基] 苯基] 甲酮,

(6 - 甲氧基 - 2 - 环庚基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 -

[3 - (1 - 高哌啶基) 丙氧基] 苯基] 甲酮,

(6 - 甲氧基 - 2 - 环十二烷基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 -

[2 - (1 - 哌啶基) 乙氧基] 苯基] 甲酮,

[6 - 甲氧基 - 2 - 异丙基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 -
- [2 - (1 - 哌啶基) 乙氧基] 苯基] 甲酮。

实施例 2

将 49 mg 氢化钠加到 0.2 ml 吡咯烷的四氢呋喃 (THF) 溶液中，
在室温下搅拌此混合物 1 小时。向其中加入 54 mg (6 - 甲氧基 - 2 -
- 环己基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 - (2 - 氯乙氧基) 苯基]
甲酮，将此混合物加热回流 10 小时。加水，用乙酸乙酯萃取，萃取
液用 TLC 纯化 (展开溶剂为氯仿 : 甲醇 = 19 : 1)，得到 12 mg
(6 - 甲氧基 - 2 - 环己基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 - [2 -
(1 - 吡咯烷基) 乙氧基] 苯基] 甲酮。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.15-2.10 (14H, m), 2.67-2.86 (4H,
m), 3.00 (2H, t, $J = 5.7 \text{ Hz}$), 3.4 (1H, m), 3.84 (3H, s),
4.23 (2H, t, $J = 5.7 \text{ Hz}$), 6.78-7.86 (7H, m).

MS(m/z): 463 (M^+), 84.

以下化合物可以用与实施例 2 中相同的方法合成：

(6 - 甲氧基 - 2 - 环己基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 -
[2 - (1 - 高哌啶基) 乙氧基] 苯基] 甲酮，

(6 - 甲氧基 - 2 - 环己基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 -
[2 - (N - 吗啉基) 乙氧基] 苯基] 甲酮。

实施例 3

将 50 mg (6 - 甲氧基 - 2 - 环己基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基)
[4 - (2 - 氯乙氧基) 苯基] 甲酮溶在 5 ml 二甲基甲酰胺 (DMF)
中，加入 20 mg 碘化钾和 0.5 ml 3 - 甲基哌啶，在约 40 °C 下搅
拌此混合物 8 小时，室温下搅拌 2 天，约 50 °C 下搅拌 2 小时。将该

反应混合物减压浓缩，加入饱和的碳酸氢钠水溶液，用乙酸乙酯进行萃取。用饱和盐水洗有机层，随后用无水硫酸镁将其干燥。蒸走溶剂，残余物用TLC 法纯化（展开溶剂：氯仿），得到 31 mg （6-甲氧基-2-环己基苯并[b]噻吩-3-基）[4-[2-[1-(3-甲基哌啶基)]乙氧基]苯基]甲酮。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 0.87 (3H, d, $J=5.7$ Hz), 1.01-2.76 (17H, m), 2.73-3.11 (5H, m), 3.84 (3H, s), 4.18 (2H, t, $J=6$ Hz), 6.75-7.88 (7H, m).

$\text{MS}(\text{m/z})$: 491 (M^+), 112.

以下化合物可以用实施例 3 中的同样方法制备：

（6-甲氧基-2-环己基苯并[b]噻吩-3-基）[4-[3-(N-吗啉基)丙氧基]苯基]甲酮。

实施例 4

将 88 mg 三氧化铬加到 5 ml 吡啶中以形成象麦片粥一样粘稠的黄色溶液，向其中加入 105 mg （6-甲氧基-2-环己基苯并[b]噻吩-3-基）[4-[3-(1-哌啶基)丙基]苯基]甲酮，在室温下搅拌此混合物 1 小时。将水加到该反应混合物中，然后用乙酸乙酯萃取有机层并用无水硫酸镁干燥。蒸走溶剂，将这样得到的粗产物用TLC 纯化（展开溶剂是氯仿：甲醇 = 19 : 1），得到 47 mg （6-甲氧基-2-环戊基苯并[b]噻吩-3-基）[4-[3-(1-哌啶基)丙基]苯基]甲酮。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$: 1.15-2.09 (16H, m), 2.30-2.57 (6H, m), 2.62-2.96 (4H, m), 3.84 (3H, s), 6.78-7.79 (7H, m).

$\text{MS}(\text{m/z})$: 475 (M^+), 98.

以下化合物可以按照实施例 4 中的同样方法合成：

(6-甲氧基-2-环庚基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[3-(1-哌啶基)丙基]苯基]甲酮，

(6-甲氧基-2-环己基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[3-(二甲基氨基)丙基]苯基]甲酮，

(6-甲氧基-2-环己基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[3-(1-吡咯烷基)丙基]苯基]甲酮，

(6-甲氧基-2-环己基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[4-(1-吡咯烷基)丁基]苯基]甲酮。

实施例 5

将 50 mg (6-甲氧基-2-(4-氧代环己基)苯并[b]噻吩-3-基)[4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]甲酮溶在 4 ml 甲醇和 0.5 ml 四氢呋喃中，用冰冷却。加入 6 mg 硼氢化钠，在 0℃ 下搅拌此混合物 15 分钟。向反应混合物中加水，用乙酸乙酯萃取有机层，然后用水洗，用无水硫酸钠干燥，随后蒸走溶剂。将这样得到的粗产物用 TLC 法纯化（展开溶剂为氯仿：甲醇=19:1），得到 32 mg [6-甲氧基-2-(4-羟基环己基)苯并[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]甲酮。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.10-2.20 (14H, m), 2.60-3.00 (4H, m), 3.06 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.60 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.41 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 6.70-7.30 (5H, m), 7.80 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$).

MS (m/z): 493 (M^+), 382, 323, 98.

实施例 6

将 200 mg 氯化铝加到 20 ml 二氯甲烷中，同时在 0℃ 下搅拌此混

合物，逐滴加入0.3ml乙二酰氯在10ml二氯甲烷中的溶液，在0℃下搅拌10分钟。逐滴加入100mg 4-苯基丁基吡咯烷在2ml二氯甲烷中的溶液，在室温下搅拌30分钟。加水，用二氯甲烷萃取有机层，用无水硫酸镁干燥，随后将其浓缩。残余物溶在20ml二氯甲烷中，加入100mg 6-甲氧基-2-环己基苯并[b]噻吩和200mg氯化铝，此混合物在室温下搅拌2小时。在25℃或更低的温度下向该反应混合物中加入1ml四氢呋喃、0.3ml 20%盐酸和1ml水，随后加入饱和的碳酸氢钠水溶液使溶液呈碱性，用二氯甲烷萃取有机层并用无水硫酸镁干燥。蒸去溶剂，将这样得到的粗产物用TLC法纯化（展开溶剂为氯仿：正己烷=1：5），得到54mg（6-甲氧基-2-环己基苯并[b]噻吩-3-基）[4-[3-（1-吡咯烷基羰基）丙基]苯基]甲酮。

MS (m/z) : 489 (M⁺), 133。

以下化合物可以用实施例6中的同样方法合成：

（6-甲氧基-2-环己基苯并[b]噻吩-3-基）[4-[3-（1-哌啶基羰基）丙基]苯基]甲酮，

（6-甲氧基-2-环己基苯并[b]噻吩-3-基）[4-[4-（1-哌啶基）丁基]苯基]甲酮，

（6-甲氧基-2-环己基苯并[b]噻吩-3-基）[4-[3-（二甲基氨基甲酰）丙基]苯基]甲酮。

实施例7

将35mg（6-甲氧基-2-环戊基苯并[b]噻吩-3-基）[4-[2-（二甲基氨基）乙氧基]苯基]甲酮溶在5ml二氯甲烷中，加入65mg氯化铝和0.03ml乙硫醇，在室温下搅拌此混合物2小

时。向反应混合物中加入0.3ml四氢呋喃、0.075ml 20%盐酸和0.3ml水，随后加入饱和的碳酸氢钠水溶液使溶液呈碱性，用乙酸乙酯萃取有机层，用无水硫酸镁干燥。将溶剂蒸走，用TLC法纯化这样得到的粗产物（展开溶剂为氯仿：甲醇=19：1），得到21mg（6-羟基-2-环戊基苯并[b]噻吩-3-基）[4-[2-（二甲基氨基）乙氧基]苯基]甲酮。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}, \delta)$: 1.24-2.27 (8H, m), 2.37 (6H, s), 2.81 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4.18 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 6.68-7.87 (7H, m).

MS (m/z): 409 (M^+), 58.

以下化合物可以按照实施例7中的同样方法合成：

（6-羟基-2-环戊基苯并[b]噻吩-3-基）[4-[2-（二乙基氨基）乙氧基]苯基]甲酮，

（6-羟基-2-环戊基苯并[b]噻吩-3-基）[4-[2-（1-吡咯烷基）乙氧基]苯基]甲酮，

（6-羟基-2-环戊基苯并[b]噻吩-3-基）[4-[2-（1-高哌啶基）乙氧基]苯基]甲酮，

（6-羟基-2-环戊基苯并[b]噻吩-3-基）[4-[2-[1-（3-甲基哌啶基）]乙氧基]苯基]甲酮，

（6-羟基-2-环己基苯并[b]噻吩-3-基）[4-[2-（二甲基氨基）乙氧基]苯基]甲酮，

（6-羟基-2-环己基苯并[b]噻吩-3-基）[4-[2-（二乙基氨基）乙氧基]苯基]甲酮，

（6-羟基-2-环己基苯并[b]噻吩-3-基）[4-[2-

- (1-吡咯烷基)乙氧基]苯基]甲酮,

(6-羟基-2-环己基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[2

- (1-哌啶基)乙氧基]苯基]甲酮,

(6-羟基-2-环己基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[2

- (1-高哌啶基)乙氧基]苯基]甲酮,

(6-羟基-2-环己基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[2

- [1-(3-甲基哌啶基)]乙氧基]苯基]甲酮,

(6-羟基-2-环己基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[2

- (N-吗啉基)]乙氧基]苯基]甲酮,

(6-羟基-2-环己基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[2

- [1-(4-甲基哌嗪基)]乙氧基]苯基]甲酮,

(6-羟基-2-环己基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[2

- [2-(1,2,3,4-四氢异喹啉基)]乙氧基]苯基]甲酮,

(6-羟基-2-环己基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[2

- [1-(4-羟基哌啶基)]乙氧基]苯基]甲酮,

(6-羟基-2-环庚基苯并[b]噻吩-3-基)[4-

[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基]甲酮,

(6-羟基-2-环庚基苯并[b]噻吩-3-基)[4-

[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基]甲酮,

(6-羟基-2-环庚基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[2

- (1-吡咯烷基)乙氧基]苯基]甲酮,

(6-羟基-2-环庚基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[2

- (1-哌啶基)乙氧基]苯基]甲酮,

(6-羟基-2-环庚基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[2

- (1 - 高哌啶基) 乙氧基] 苯基] 甲酮,

[6 - 羟基 - 2 - 环己基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [2 - [1 - (3 - 甲基哌啶基)] 乙氧基] 苯基] 甲酮,

[6 - 羟基 - 2 - (2 - 甲基环己基) 苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [2 - (1 - 吡咯烷基) 乙氧基] 苯基] 甲酮,

[6 - 羟基 - 2 - (2 - 甲基环己基) 苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [2 - (1 - 哌啶基) 乙氧基] 苯基] 甲酮,

[6 - 羟基 - 2 - (2 - 甲基环己基) 苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [2 - (1 - 高哌啶基) 乙氧基] 苯基] 甲酮,

[6 - 羟基 - 1 - (3 - 甲基环己基) 苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [2 - (二甲基氨基) 乙氧基] 苯基] 甲酮,

[6 - 羟基 - 2 - (3 - 甲基环己基) 苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [2 - (二乙基氨基) 乙氧基] 苯基] 甲酮,

[6 - 羟基 - 2 - (3 - 甲基环己基) 苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [2 - (1 - 吡咯烷基) 乙氧基] 苯基] 甲酮,

[6 - 羟基 - 2 - (3 - 甲基环己基) 苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [2 - (1 - 哌啶基) 乙氧基] 苯基] 甲酮,

[6 - 羟基 - 2 - (3 - 甲基环己基) 苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [2 - (1 - 高哌啶基) 乙氧基] 苯基] 甲酮,

[6 - 羟基 - 2 - (3 - 甲基环己基) 苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [2 - (3 - 甲基哌啶基) 乙氧基] 苯基] 甲酮,

[6 - 羟基 - 2 - (4 - 甲基环己基) 苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基] [4 - [2 - (1 - 哌啶基) 乙氧基] 苯基] 甲酮,

[6 - 羟基 - 2 - (1 - 甲基环辛烯基) 苯并 [b] 噻吩 - 3 -

基] [4 - [2 - (1 - 哌啶基) 乙氧基] 苯基] 甲酮,

(6 - 羟基 - 2 - 甲基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 - [2 - (1 - 吡咯烷基) 乙氧基] 苯基] 甲酮,

(6 - 羟基 - 2 - 环戊基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 - [3 - (1 - 哌啶基) 丙氧基] 苯基] 甲酮,

(6 - 羟基 - 2 - 环己基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 - [3 - (二乙基氨基) 丙氧基] 苯基] 甲酮,

(6 - 羟基 - 2 - 环己基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 - [3 - (1 - 吡咯烷基) 丙氧基] 苯基] 甲酮,

(6 - 羟基 - 2 - 环己基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 - [3 - (1 - 哌啶基) 丙氧基] 苯基] 甲酮,

(6 - 羟基 - 2 - 环己基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 - [3 - (1 - 高哌啶基) 丙氧基] 苯基] 甲酮,

(6 - 羟基 - 2 - 环己基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 - [3 - [1 - (3 - 甲基哌啶基)] 丙氧基] 苯基] 甲酮,

(6 - 羟基 - 2 - 环己基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 - [3 - (N - 吗啉基)] 丙氧基] 苯基] 甲酮,

(6 - 羟基 - 2 - 环己基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 - [3 - [1 - (4 - 甲基哌嗪基)] 丙氧基] 苯基] 甲酮,

(6 - 羟基 - 2 - 环己基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 - [3 - [2 - (1, 2, 3, 4 - 四氢异喹啉基)] 丙氧基] 苯基] 甲酮,

(6 - 羟基 - 2 - 环庚基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 - [3 - (1 - 吡咯烷基) 丙氧基] 苯基] 甲酮,

(6 - 羟基 - 2 - 环庚基苯并 [b] 噻吩 - 3 - 基) [4 - [3

- (1-哌啶基)丙氧基]苯基]甲酮,
(6-羟基-2-环庚基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[3
- (1-高哌啶基)丙氧基]苯基]甲酮,
(6-羟基-2-环己基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[2
- (1-哌啶基羧基)乙基]苯基]甲酮,
(6-羟基-2-环己基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[3
- (1-哌啶基)丙基]苯基]甲酮,
(6-羟基-2-环庚基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[2
- (1-哌啶基羧基)乙基]苯基]甲酮,
(6-羟基-2-环庚基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[3
- (1-哌啶基)丙基]苯基]甲酮,
(6-羟基-2-环己基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[3
- (二甲基氨基)丙基]苯基]甲酮,
(6-羟基-2-环戊基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[2
- (1-哌啶基羧基)乙氧基]苯基]甲酮,
[6-羟基-2-(4-羟基环己基)苯并[b]噻吩-3-基]
[4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]甲酮,
- (6-羟基-2-环十二烷基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]甲酮,
- (6-羟基-2-异丙基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[2
- (1-哌啶基)乙氧基]苯基]甲酮,
(6-羟基-2-异丙基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[2
- (1-吡咯烷基)乙氧基]苯基]甲酮,
(6-羟基-2-环己基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[2

- (1-吡咯烷基羧基)乙基]苯基]甲酮,
 (6-羟基-2-环己基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[3
- (1-吡咯烷基)丙基]苯基]甲酮,
 [6-羟基-2-(2-甲基环己基)苯并[b]噻吩-3-基]
 [4-[2-(1-吡咯烷基羧基)乙基]苯基]甲酮,
 (6-羟基-2-环庚基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[2
- (1-吡咯烷基羧基)乙基]苯基]甲酮,
 (6-羟基-2-环己基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[3
- (1-吡咯烷基)丙基]苯基]甲酮,
 (6-羟基-2-环己基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[4
- (1-吡咯烷基)丁基]苯基]甲酮,
 (6-羟基-2-环己基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[3
- (1-哌啶基羧基)丙基]苯基]甲酮,
 (6-羟基-2-环己基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[4
- (1-哌啶基)丁基]苯基]甲酮。

实施例 8

将 27 mg (6-羟基-2-环己基苯并[b]噻吩-3-基)
 [4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]甲酮溶于 1 ml 吡啶中,
 加入 0.1 ml 苯甲酰氯, 在室温下搅拌此混合物 1 小时。向此反应混
 合物中加冰, 搅拌此体系 1 小时。用乙酸乙酯萃取有机层, 用无水硫
 酸镁干燥。蒸走溶剂, 用 TLC 法纯化所得的粗产物 (展开溶剂为氯仿
 : 甲醇 = 9 : 1), 得到 37 mg (6-苯甲酰氧基-2-环己基苯并
 [b]噻吩-3-基)[4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]
 甲酮。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , δ): 1.17-1.96 (16H, m), 2.62-2.73 (4H, m),
2.92 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 4.25 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 6.98-
8.22 (12H, m).

MS (m/z): 567 (M^+), 98.

以下化合物可以按照实施例 8 中的相同方法合成:

(6-二甲基氨基甲酰氧基-2-环己基苯并 [b] 噻吩-3-基) [4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]甲酮,

(6-苯甲酰氧基-2-环己基苯并 [b] 噻吩-3-基) [4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基]甲酮

(6-苯甲酰氧基-2-环庚基苯并 [b] 噻吩-3-基) [4-[3-(1-哌啶基)丙氧基]苯基]甲酮,

(6-苯甲酰氧基-2-环庚基苯并 [b] 噻吩-3-基) [4-[3-(1-高哌啶基)丙氧基]苯基]甲酮,

(6-苯甲酰氧基-2-环庚基苯并 [b] 噻吩-3-基) [4-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]苯基]甲酮。

实施例 9

将 10 mg (6-羟基-2-(4-羟基环己基)苯并 [b] 噻吩-3-基) [4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]甲酮、
0.5 ml 乙酸酐和 0.5 ml 吡啶的混合物在室温下搅拌 18 小时。向反应混合物中加冰, 搅拌此体系 30 分钟, 然后用乙酸乙酯萃取有机层, 用水和饱和的碳酸氢钠水溶液洗, 用无水硫酸镁干燥。蒸走溶剂, 用 TLC 纯化这样得到的粗产物 (展开溶剂为氯仿: 甲醇 = 9:1), 得到 5 mg [6-乙酰氧基-2-(4-乙酰氧基环己基)苯并 [b] 噻吩-3-基] [4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]甲酮。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.10-2.20(14H, m), 2.01(3H, s), 2.31(3H, 2), 2.60-2.90(4H, m), 3.03(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.36(2H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.70 (1H, m), 6.80-7.60(5h, m), 7.80 (2H, d, $J+8.8\text{Hz}$).

$\text{MS}(\text{m/z})$: 563 (M^+), 452, 434, 393, 351, 309, 98.

以下化合物可以用实施例 9 中的同样方法合成：

(6-乙酰氧基-2-环己基苯并[b]噻吩-3-基)[4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]甲酮。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.